

На правах рукописи

**ГАФИУЛЛИНА ЛИЛИЯ ИЛЬДАРОВНА**

**МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ  
СВОЙСТВА МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ НА ОСНОВЕ  
ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ КАЛИКС[4]АРЕНОВ**

02.00.03 - Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Казань – 2005

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М.Бутлерова Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования “Казанский государственный университет им. В.И.Ульянова-Ленина” Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный руководитель:	кандидат химических наук, доцент Стойков Иван Иванович
Научный консультант:	доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН Антипин Игорь Сергеевич
Официальные оппоненты:	доктор химических наук, профессор Громов Сергей Пантелеймонович, доктор химических наук, в.н.с. Бурилов Александр Романович
Ведущая организация:	Казанский государственный технологический университет

Защита состоится “26” января 2006 г. в 14 часов на заседании Диссертационного совета К 212.081.04 по химическим наукам при Казанском государственном университете им. В.И.Ульянова-Ленина по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Химический институт им. А.М.Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И.Лобачевского Казанского государственного университета.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, КГУ, Научная часть.

Автореферат разослан “\_\_\_” декабря 2005 года.

Ученый секретарь

Диссертационного совета

кандидат химических наук, доцент

Л.Г.Шайдарова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Создание супрамолекулярных материалов является одним из перспективных направлений в решении задач, стоящих перед современной цивилизацией, а именно хранения и обработки информации, создания лекарств нового поколения. Для создания супермолекул и супрамолекулярных ансамблей прежде всего необходимо глубокое понимание принципов молекулярного распознавания, в том числе передачи информации на молекулярном уровне. В последнее десятилетие на первый план выдвинулась проблема моделирования и получения синтетических препаратов, имитирующих некоторые из свойств биологических систем, таких как хранение и воспроизведение генетической информации, ферментативный катализ и иммунологический отклик, перенос ионов и молекул, – процессов, которые включают в качестве обязательной стадии молекулярное распознавание.

Проблема молекулярного распознавания карбоксилат-анионов и производных карбоновых кислот представляет как теоретический, так и практический интерес, обусловленный огромным биологическим значением соединений, включающих в себя карбоксильную группу. Создание молекул, способных распознавать данный тип субстратов, является сложной задачей, так как для селективного взаимодействия с “гостем” необходимо, по меньшей мере, трехточечное связывание. В качестве базовых “блоков” для создания молекул-“хозяев” нами выбраны каликс[4]арен и тиакаликс[4]арен. Они являются чрезвычайно удобными молекулярными платформами для конструирования трехмерных структур с различными размерами внутренней полости, числом и типом центров связывания, пространственным расположением связывающих групп, возможностью образования асимметрических полостей и варьирования конформационной гибкости рецептора. Это, в сочетании с относительной доступностью и нетоксичностью каликсааренов, делает вещества на их основе привлекательными для конструирования рецепторов и молекул-переносчиков.

Целью настоящей работы является молекулярный дизайн и синтез ряда новых селективных рецепторов на основе функционализированных каликс[4]аренов и исследование их способности к распознаванию биологически важных молекул (карбоновых, дикарбоновых,  $\alpha$ -гидрокси- и  $\alpha$ -аминокислот) методами ИК,  $^1\text{H}$  ЯМР, УФ-спектроскопии и мембранной экстракции.

Научная новизна работы. Синтезирован и охарактеризован ряд новых 1,3-дизамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилкаликс[4]аренов в конформации *конус*. Впервые показано, что 1,3-дизамещенные арилметоксильными фрагментами каликс[4]арены способны связывать субстраты, содержащие карбоксильную или карбоксилатную группы. Впервые установлено, что 1,3-дизамещенные каликс[4]арены являются эффективными и селективными переносчиками ряда карбоновых кислот через липофильные импрегнированные

жидкие мембраны. Впервые показано, что изученные макроциклы распознают щавелевую и глутаминовую кислоты, а также ацетат натрия. Впервые установлено, что увеличение размера макроцикла каликс[4]арена, содержащего сложноэфирные фрагменты, при переходе к его тиа-аналогу, а также использование кетонных фрагментов вместо сложноэфирных усиливает способность синтетического рецептора взаимодействовать с щавелевой кислотой.

Практическая значимость работы. Синтезирован ряд новых функционализированных *n*-*трет*-бутилкаликс[4]аренов, среди которых найдены эффективные и селективные переносчики  $\alpha$ -амино-, дикарбоновых кислот и ацетата натрия. Получены экспериментальные данные по мембранному транспорту изучаемых субстратов, показывающие возможность разделения смесей карбоновых кислот. На основании этих исследований установлены закономерности “структура – свойство”, позволяющие направленно менять рецепторную способность замещенных по нижнему ободу *n*-*трет*-бутилкаликс[4]аренов.

Апробация работы. Результаты исследований докладывались на XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003), на VII Пущинской школе-конференции молодых ученых “Биология – наука XXI века” (Пущино, 2003), на Российской студенческой научной конференции (Екатеринбург, 2003), на VII Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2004), на XI Всероссийской конференции “Структура и динамика молекулярных систем” (Яльчик, Республика Марий-Эл, 2004), на IX Международной конференции “Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах” (Плес, 2004), на III Международном симпозиуме “Молекулярный дизайн и синтез супрамолекулярных архитектур” (Казань, 2004), на II Международной молодежной конференции-школе “Синтез и строение супрамолекулярных соединений” (Туапсе, 2004), на XXX Международном симпозиуме по макроциклической химии (Дрезден, Германия, 2005), на VIII Международной конференции по каликсаренам CALIX 2005 (Прага, Чешская республика, 2005), на X Международном семинаре по соединениям включения (ISIC-10) (Казань, 2005), на итоговой научной конференции Казанского государственного университета (Казань, 2005).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 2 статьи и 13 тезисов докладов.

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета, является частью исследований по основному научному направлению “Строение и реакционная способность органических, элементоорганических и координационных соединений” и проведена в соответствии с госбюджетной темой Минобрнауки РФ “Теоретическое и экспериментальное исследование термодинамики меж- и внутримолекулярных взаимодействий и взаимосвязи с

реакционной способностью органических соединений в термических реакциях” (рег. № 01.2.00 308752). Исследования проводились при поддержке гранта РФФИ № 03-03-96185 “Молекулярный дизайн новых рецепторов и молекул-переносчиков на основе каликсаренов для распознавания органических кислот” (2003-2005), грантов Минобрнауки России по программе “Развитие научного потенциала высшей школы” (2005) №3763 “Разработка супрамолекулярных систем на основе функционализированных каликсаренов для создания сенсоров с регулируемой селективностью”, №4012 “Создание программируемых органических наноразмерных материалов на основе метациклофанов: молекулярный дизайн и синтез гетеротопных рецепторных структур”, №4098 “Молекулярный дизайн и синтез новых функционализированных каликсаренов для распознавания органических кислот”.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 166 страницах машинописного текста, включает 41 рисунок, 21 таблицу и состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы (177 ссылок).

В первой главе представлен обзор современного состояния исследований по молекулярному распознаванию органических кислот и карбоксилат-анионов синтетическими рецепторами. Основные результаты экспериментальных и теоретических исследований и их обсуждение приведены во второй главе. Обсуждены квантово-химическое моделирование, синтез тетра- и 1,3-дизамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилкаликс[4]аренов, их применение в качестве синтетических рецепторов и переносчиков  $\alpha$ -гидрокси-,  $\alpha$ -амино- и дикарбоновых кислот через жидкие липофильные мембраны, закономерности молекулярного дизайна рецепторов карбоновых кислот на основе замещенных по нижнему ободу каликс[4]аренов. Экспериментальная часть работы, включающая описание проведенных синтетических, кинетических, спектральных и кондуктометрических экспериментов, приведена в третьей главе диссертации.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Разнообразие новых объектов органической и супрамолекулярной химии и их способность проявлять свойства, характерные для высокоорганизованных биомолекул, такие как молекулярное узнавание, селективный транспорт, катализ, обусловили бурное развитие химии синтетических рецепторов и интерес к ней исследователей смежных дисциплин – биохимии, физики, медицины.

В отличие от распознавания сферических неорганических катионов и анионов, задача молекулярного распознавания органических соединений представляется существенно более сложной. Несмотря на существующие примеры синтетических рецепторов дикарбоновых,  $\alpha$ -гидрокси- и  $\alpha$ -аминокислот, эффективное распознавание широкого ряда этих субстратов

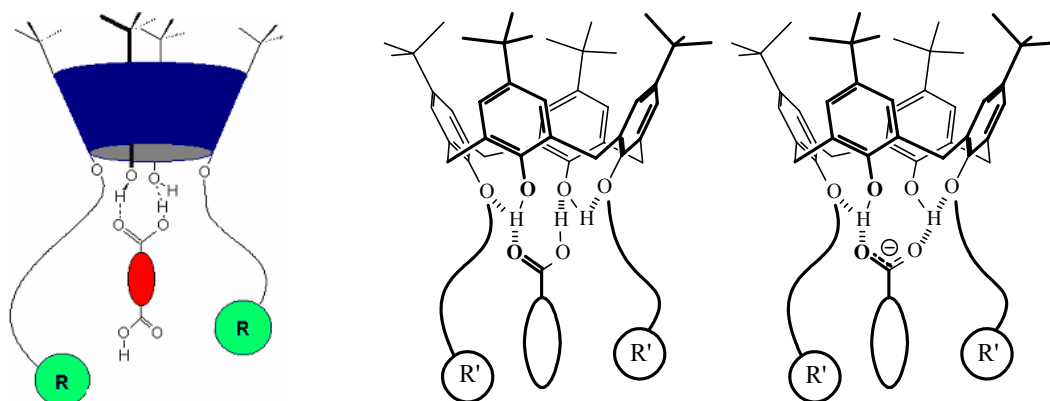
остается нерешенной задачей. В то же время одним из основных подходов к связыванию белковых поверхностей является распознавание карбоксильных и карбоксилатных групп на поверхности водорастворимых белков. В связи с этим синтетические рецепторы карбоновых кислот перспективны как низкомолекулярные эффекторы белковых взаимодействий, открывающие пути к высокоэффективным лекарствам и диагностическим средствам нового поколения.

### **1. Молекулярный дизайн и синтез рецепторов карбоновых кислот на основе 1,3-дизамещенных по нижнему ободу каликс[4]аренов**

В основу выбора базовых структур для молекулярного дизайна пространственно предорганизованных молекул-рецепторов для дикарбоновых,  $\alpha$ -гидрокси- и  $\alpha$ -аминокислот нами были положены следующие предпосылки. Принципиально важным для молекулярного распознавания  $\alpha$ -гидрокси- и  $\alpha$ -аминокислот является эффективное взаимодействие рецептора с боковой цепью кислоты, обычно не содержащей заряженных или полярных групп. Очевидно, что для наиболее эффективного распознавания субстрата рецептором необходимо, чтобы площадь контакта (взаимодействия) между ними была максимальной. Это может реализоваться в том случае, когда рецептор способен как бы “обхватывать” субстрат, связывая его посредством многочисленных межмолекулярных взаимодействий, и тем самым определять его размер, форму и структуру.

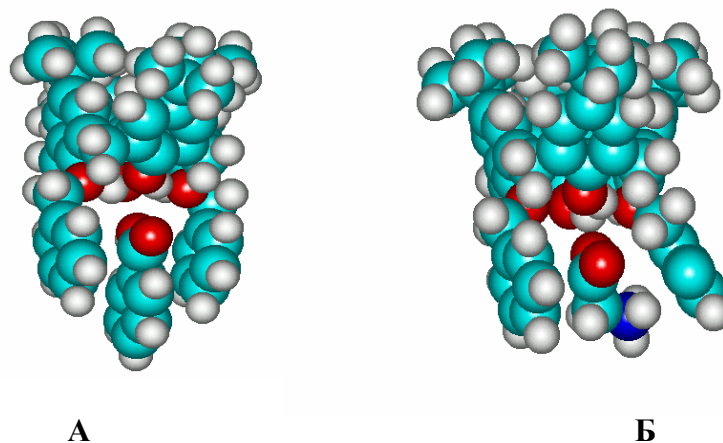
Анализ литературных данных показывает, что в дизайне рецепторов карбоновых кислот обычно используют ряд фрагментов, комплементарных карбоксильной группе и карбоксилат-аниону, таких как гуанидиниевый, амидиниевый и амидопиридиновый. При этом необходимым условием для эффективного распознавания является дополнительное связывание остальной части молекулы “гостя” с помощью водородных связей, электростатических или  $\pi$ - $\pi$  взаимодействий.

Уникальное сочетание таких свойств как достаточная конформационная жесткость макроцикла, фиксированная ориентация центров связывания в пространстве и нетоксичность *мета*-циклофанов делает эти макроциклы незаменимыми для конструирования синтетических рецепторов. Нами предложен новый тип рецепторов  $\alpha$ -гидрокси-,  $\alpha$ -амино- и дикарбоновых кислот на основе 1,3-дизамещенных по нижнему ободу каликс[4]аренов, две свободные гидроксильные группы которых расположены комплементарно карбоксильной группе и карбоксилат-аниону (рис.1).



**Рис.1.** Модель взаимодействия рецепторов на основе *n*-*трет*-бутилкаликс[4]ареновой платформы с субстратами, содержащими карбоксильные и карбоксилатные группы.

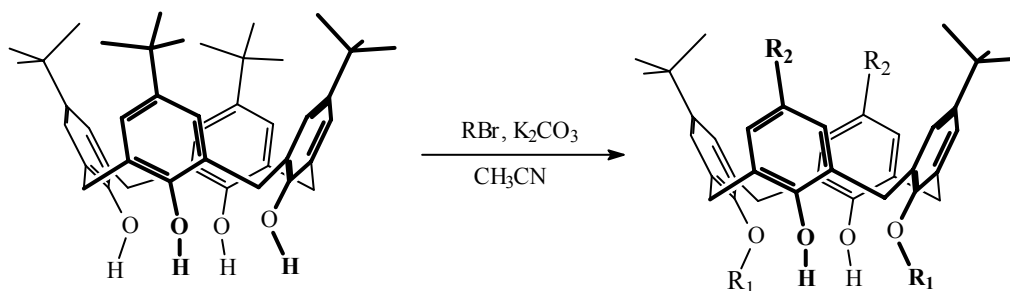
Для выявления стерических и/или электронных препятствий образованию комплекса были проведены квантово-химические расчеты предполагаемой модели связывания органических кислот 1,3-дизамещенными *n*-*трет*-бутилкаликс[4]аренами. Результаты расчетов методом PM3 показали (рис.2), что гидроксильные группы *n*-*трет*-бутилкаликс[4]арена, содержащего на нижнем ободе два бензильных фрагмента, расположены комплементарно карбоксильному фрагменту. При этом ароматическая система бензойной кислоты ориентирована таким образом, что становится возможным  $\pi$ - $\pi$  взаимодействие с бензильными заместителями каликсарена. В случае аминокислоты N-H связи аммонийной группы ориентированы на ароматическое кольцо заместителя каликс[4]арена, что свидетельствует о возможности их водородного связывания.



**Рис.2.** Результаты моделирования методом PM3 комплексов 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-дибензилокси-каликс[4]арена с бензойной (А) и аминокислотой (Б).

Для изучения способности связывания карбоновых кислот селективным алкилированием *n*-*трет*-бутилкаликс[4]арена соответствующими галогенпроизводными в ацетонитриле в присутствии карбоната калия был получен ряд соединений **1-10** с выходом

60-90%. Синтез продукта **11** был осуществлен нитрованием макроцикла **1** азотной кислотой в хлористом метиле в присутствии уксусной кислоты при комнатной температуре.



**Таблица 1.** Выходы 1,3-дизамещенных каликс[4]аренов.

№	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Выход, %
1		-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	79
2		-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	59
3		-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	60
4		-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	56
5		-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	78
6		-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	68
7		-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	59
8		-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	94
9		-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	86
10		-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	71
11		-NO <sub>2</sub>	63

В данной серии соединений с целью анализа  $\pi$ - $\pi$  взаимодействий, водородного связывания, в том числе OH- $\pi$ , NH- $\pi$ , между субстратом и рецептором нами варьировались



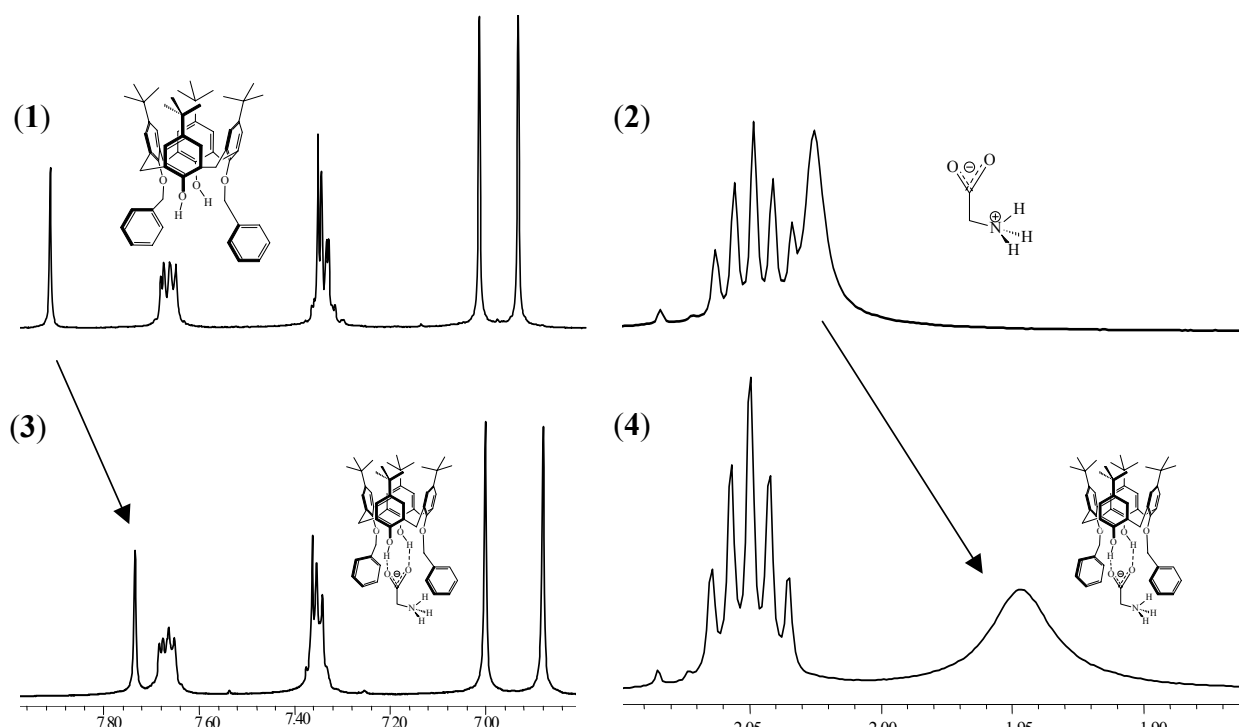
такие структурные факторы как площадь  $\pi$ -системы заместителей (эффективность  $\pi$ - $\pi$  взаимодействия), их акцепторные характеристики (способность рецептора служить акцептором водородных связей), кислотно-основные свойства свободных фенольных групп каликсарена (способность образовывать водородные связи с карбоксильными или карбоксилатными группами субстратов). Структура и состав полученных соединений были охарактеризованы методами одномерной и двумерной ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа.

## **2. Исследование взаимодействия синтетический рецептор-субстрат методами ИК и $^1\text{H}$ ЯМР - спектроскопии**

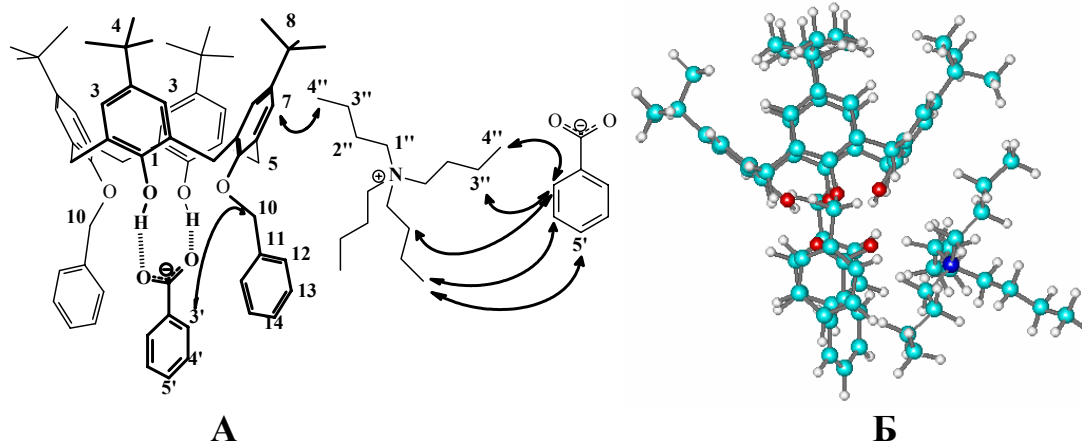
Комплексообразующая способность каликсаренов **1** и **3** по отношению к бензойной кислоте, бензоат-аниону и глицину была исследована с помощью методов ИК, одномерной и двумерной ЯМР спектроскопии. При комплексообразовании в ИК спектре эквимольной смеси бензойной кислоты и соединения **1** полоса поглощения, соответствующая валентным колебаниям гидроксильных групп димера бензойной кислоты, практически полностью исчезает. Кроме того, уменьшение интенсивности полос поглощения при 940 и 710  $\text{cm}^{-1}$ , соответствующих неплоскостным деформационным колебаниям ОН и СН групп, говорит о нахождении бензойной кислоты между двумя бензильными заместителями каликсарена. Важно отметить, что в ИК-спектре смеси фенола и бензойной кислоты вышеперечисленные изменения не наблюдаются, т.е. бензойная кислота сохраняет свою димерную структуру.

В случае с аминокислотой каликсарены **1** и **3** также способны образовывать комплекс типа “гость-хозяин”. Уменьшение интенсивности асимметричных и симметричных деформационных колебаний аммонийного катиона свидетельствует о водородной связи, образующейся между аммонийной группой глицина и  $\pi$ -системой заместителей каликсарена. Данная структура комплекса была подтверждена методом ПМР спектроскопии (рис.3). При взаимодействии рецептора с аминокислотой наблюдается сильнополюсный сдвиг и уширение сигнала, соответствующего метиленовым протонам глицина, что свидетельствует о нахождении молекулы глицина в зоне экранирования бензольных колец заместителей каликсарена и взаимодействии аммонийной группы с ароматическим кольцом рецептора. Сильнополюсный сдвиг сигнала протонов гидроксильных групп каликсарена также свидетельствует об их связывании с карбоксилатной группой глицина.

В спектре ROESY (рис.4) наблюдается ядерный эффект Оверхаузера (ЯЭО) между протонами бензоат-аниона и метиленовыми протонами бензильных заместителей каликсарена **1** (3'/10), что однозначно свидетельствует о расположении аниона между двумя бензильными заместителями на нижнем ободе макроцикла.



**Рис.3.** Фрагменты  $^1\text{H}$  ЯМР спектров: (1) макроцикл **1**; (2) аминокислота; (3, 4) комплекс **1** с аминокислотой (растворитель  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , при 25 °C,  $\nu_0=300$  МГц).



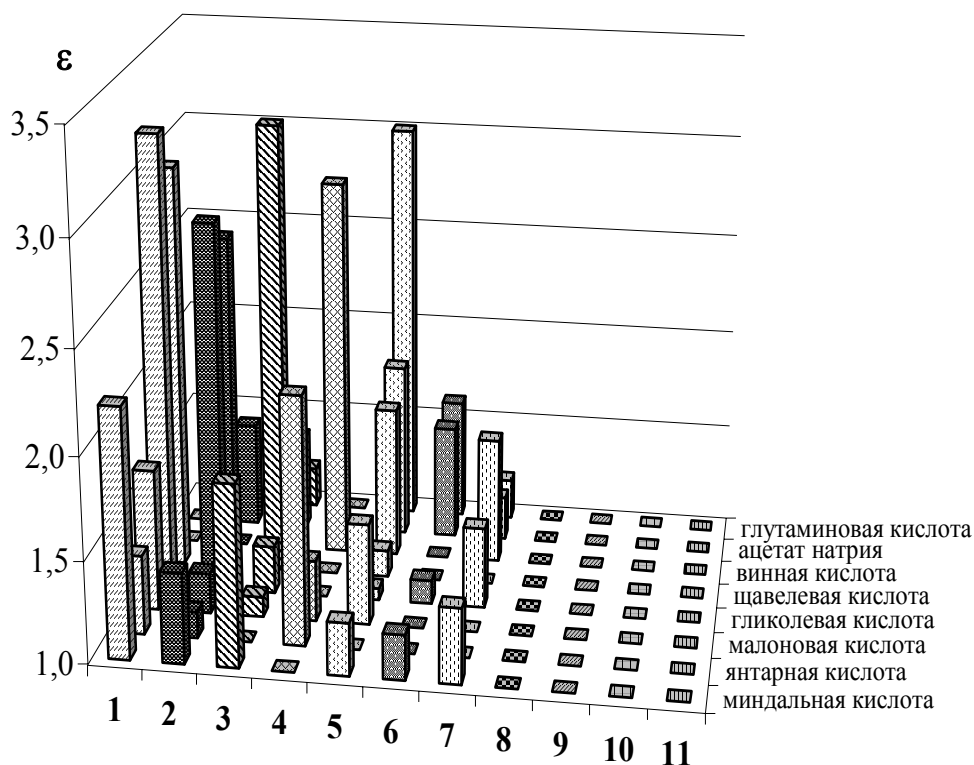
**Рис.4.** Структура комплекса каликс[4]арена **1** с бензоатом тетрабутиламмония: **А.** эксперимент ROESY; **Б.** моделирование методом РМЗ.

Таким образом, спектроскопические исследования взаимодействия синтезированных каликсаренов с субстратами в растворе показали, что 1,3-дизамещенные каликс[4]арены способны образовывать с карбоновыми кислотами и бензоат-анионом специфические комплексы типа “докинг”, в которых одна из функциональных групп субстрата (карбоксильная или карбоксилатная) обязательно взаимодействует с гидроксильными группами на нижнем ободе каликсарена.

### 3. Индуцированный замещенными каликс[4]аренами мембранный транспорт карбоновых кислот

Для изучения комплексообразующей способности синтезированных каликс[4]аренов были проведены кинетические эксперименты по мембранному транспорту ряда

органических кислот. На диаграмме (рис.5) представлены величины коэффициентов усиления потока ( $\varepsilon=j_i/j_0$ ) ряда  $\alpha$ -гидрокси и  $\alpha$ -аминокислот (d,l-винная, гликолевая, d,l-миндальная, d,l-глутаминовая кислоты), дикарбоновых кислот (щавелевая, малоновая, янтарная) и ацетата натрия через жидкую импрегнированную мембрану, содержащую каликс[4]арены **1-11**.

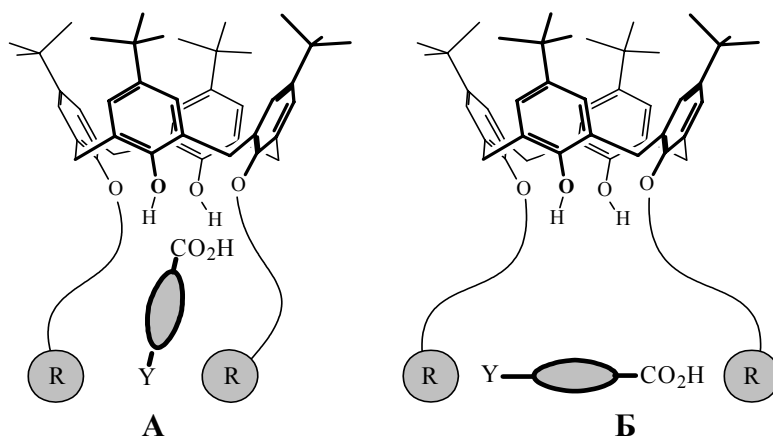


**Рис.5.** Коэффициенты усиления потока ( $\varepsilon=j_i/j_0$ ) ряда органических кислот через жидкую импрегнированную мембрану (25 °С), содержащую каликс[4]арены **1-11**.

При введении макроциклов **1-7** в мембранную фазу наблюдается ускорение транспорта исследуемых субстратов по сравнению с холостым экспериментом. Такое поведение свидетельствует об образовании комплекса переносчик-субстрат. Хотя четкой зависимости величин потока от площади  $\pi$ -системы заместителей не наблюдается, результаты мембранной экстракции свидетельствуют о том, что взаимодействие кислот с ароматическими фрагментами каликсарена является принципиальным для их переноса. При введении электроноакцепторных групп в ароматические заместители каликс[4]арена прочность ОН- $\pi$ -водородной связи и, следовательно, эффективность взаимодействия кислота-переносчик должны уменьшаться, что и подтверждается данными мембранного транспорта. Замена на верхнем ободе макроцикла двух *трет*-бутильных заместителей на нитрогруппы в каликс[4]арене **11** также приводит к практически полной потере способности переносить через мембрану исследуемые субстраты. Таким образом, в данном случае свободные гидроксильные группы каликсарена участвуют в комплексообразовании не как протонодоноры, а как протоноакцепторы.

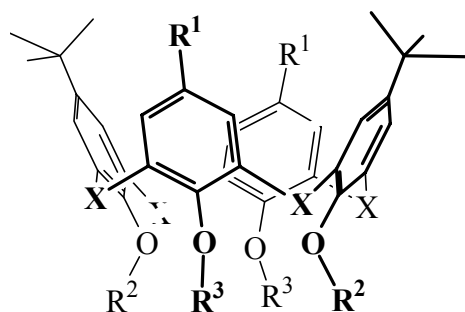
#### 4. Введение дополнительных связывающих фрагментов в заместители на нижнем ободе макроциклической платформы: синтез ди- и тетразамещенных каликс[4]аренов и тиакаликсаренов

Для повышения эффективности переносчика в нижний обод каликсарена были введены функциональные группы, способные к образованию водородных связей с карбоксильными, гидроксильными и аммонийными группами субстратов, – карбонильные, амидные, пиридиновые. Следует отметить, что введение дополнительных функциональных групп в заместители каликсарена может привести к образованию двух основных типов комплекса с субстратами, один из которых – “докинг”, а другой – “пинцет” (рис.6). В последнем случае только заместители каликсарена обеспечивают связывание функциональных групп субстрата.



**Рис.6.** Предполагаемые модели связывания органических кислот 1,3-дизамещенными по нижнему ободу каликс[4]аренами: комплексы “докинг” (А) и “пинцет” (Б).

Для реализации обоих типов взаимодействия: “докинга” и “пинцета” – нами были синтезированы замещенные по нижнему ободу производные каликс[4]арена и тиакаликс[4]арена **12 - 21**.



**12:** X=CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=-*t*-Bu, R<sup>2</sup>=-CH<sub>2</sub>-C(O)-O-Et, R<sup>3</sup>=H

**13:** X=CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=-*t*-Bu, R<sup>2</sup>=-CH<sub>2</sub>-C(O)-OH, R<sup>3</sup>=H

**14:** X=CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=-*t*-Bu, R<sup>2</sup>=-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-Ph, R<sup>3</sup>=H

**15:** X=CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=-*t*-Bu, R<sup>2</sup>=-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup>=H

**16:** X=CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=-*t*-Bu, R<sup>2</sup>=-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-Ph, R<sup>3</sup>=H

**17:** X=CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=-NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>=-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-Ph, R<sup>3</sup>=H

**18:** X=CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=-*t*-Bu, R<sup>2</sup>=-4-CH<sub>2</sub>-Pyr, R<sup>3</sup>=H

**19:** X=CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=-*t*-Bu, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=-CH<sub>2</sub>-C(O)-CH<sub>3</sub>

**20:** X=CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=-*t*-Bu, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=-CH<sub>2</sub>-C(O)-O-Et

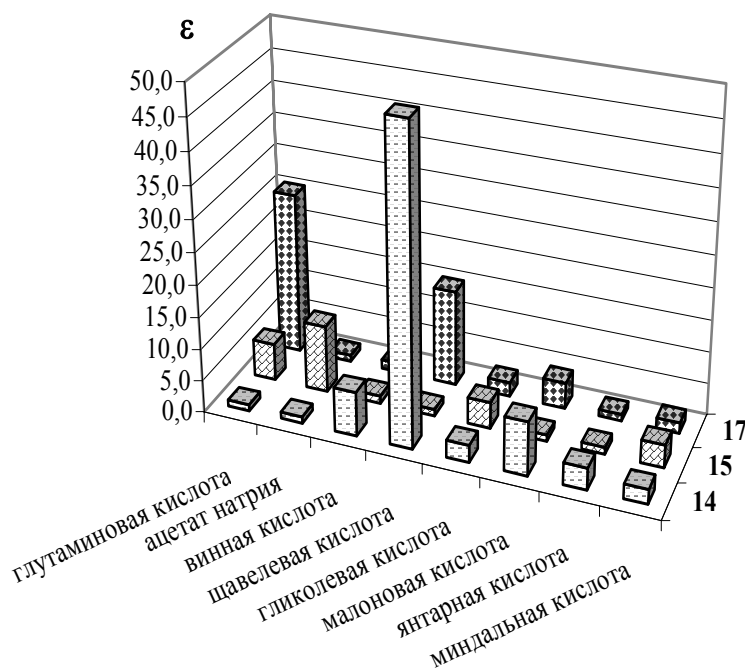
**21:** X=S, R<sup>1</sup>=-*t*-Bu, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=-CH<sub>2</sub>-C(O)-O-Et

Диамиды **15** и **16** были получены по реакции диэфира **12** с избытком соответствующего амина при температуре 110 °С с выходами 60% и 38%, соответственно. Синтез каликс[4]арена **14**, содержащего в нижнем кольце два *N*-бензоиламидоэтоксильных

фрагмента с выходом 60%, был осуществлен кипячением в бензоле соответствующего диамина с избытком ангидрида бензойной кислоты. Селективное *imco*-нитрование диамида смесью азотной и уксусной кислот в условиях строгого контроля температуры (20 °С) и времени протекания реакции (30 минут) привело к образованию динитропроизводного **17**, выход которого составил 28%. Структура полученных соединений подтверждена методами <sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопии, двумерной ЯМР-спектроскопии, данными масс-спектрометрии и элементного анализа. Анализ протонных спектров показал, что все полученные соединения находятся в конформации *конус*.

## 5. Изучение молекулярного распознавания карбоновых кислот каликс[4]аренами, содержащими в заместителях связывающие фрагменты

Введение соединений **12-21** в мембранную фазу приводит к различным величинам коэффициента усиления транспорта ( $\varepsilon = j_i/j_0$ ) субстратов через жидкие импрегнированные мембраны. Макроциклы **14-17**, содержащие на нижнем ободе амидную функцию, продемонстрировали существенно различающуюся селективность (рис.7).



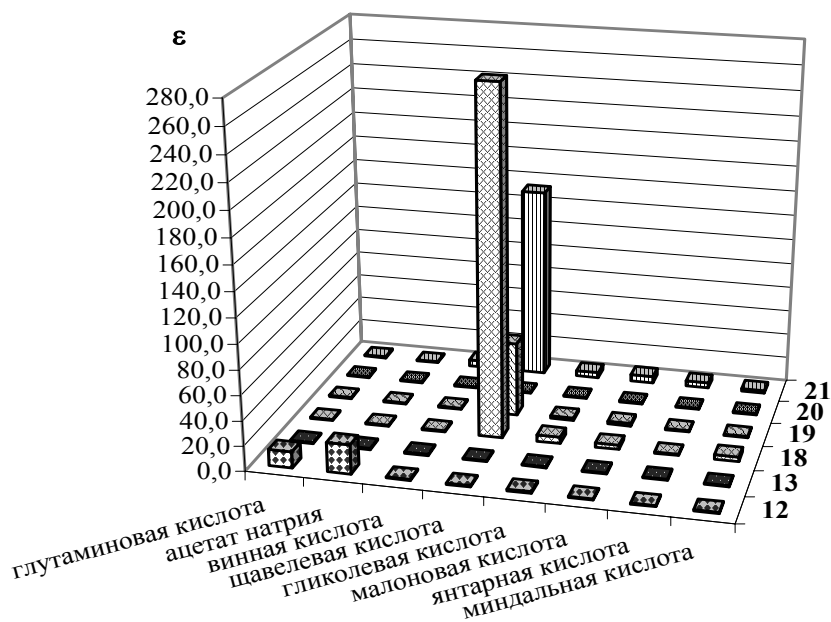
**Рис.7.** Коэффициенты усиления потока ряда органических кислот через жидкую импрегнированную мембрану (25 °С), содержащую соединения **14**, **15** и **17**.

Введение в мембрану переносчика **14** приводит к увеличению потоков всех содержащих карбоксильную группу субстратов. В случае щавелевой кислоты скорость транспорта увеличивается в 50 раз, в то время как для гидроксикарбоновых (гликолевой и миндальной), других дикарбоновых (малоновой и янтарной) кислот – не более чем в 7 раз. Результаты молекулярного моделирования для комплексов макроцикла **14** с изученными кислотами показали, что только в случае субстрата с минимальной длиной углеродной цепи

– щавелевой кислоты – может реализоваться комплекс типа “пинцет”, когда с амидными группами связаны обе карбоксильные группы кислоты. Образование данного типа комплекса было доказано методом ПМР-спектроскопии: сигнал протонов гидроксильных групп каликс[4]арена не претерпевает изменений в спектре, в то время как для сигнала NH протонов наблюдается слабопольный сдвиг на 0.15 м.д.

Молекулярное моделирование показало, что с увеличением длины дикарбоновой кислоты (малоновая, янтарная кислоты) для каликс[4]аренов **14-16** более вероятно образование комплексов по типу “докинга”. С целью создания рецептора на глутаминовую кислоту было синтезировано соединение **17**, в котором две свободные гидроксильные группы каликс[4]арена участвуют в комплексообразовании не как протонодоноры, а как протоноакцепторы, как и в случае каликс[4]арена **11**. Увеличение кислотности свободных фенольных групп за счет введения электроноакцепторных нитрогрупп в верхний обод макроцикла **17** приводит к эффективному и селективному транспорту глутаминовой кислоты. Использование более короткого мостика между амидными группами и макроциклом в каликсарене **15** также приводит к переключению субстратной специфичности рецептора.

Соединение **12**, в котором карбоксиэтоксильный фрагмент присоединен к каликс[4]ареновой платформе через одну метиленовую группу, оказалось эффективным переносчиком субстратов, содержащих карбоксилатную функцию (рис.8).



**Рис.8.** Коэффициенты усиления потока ряда органических кислот через жидкую импрегнированную мембрану (25 °C), содержащую каликс[4]арены **12, 13, 18-21**.

Дополнительные эксперименты по транспорту бромида натрия показали, что транспорт ацетата натрия макроциклом **12** обусловлен связыванием карбоксилатной группы

субстрата, а не катиона натрия. Таким образом, 1,3-дизамещённые каликс[4]арены, содержащие в нижнем ободе макроцикла фрагмент  $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{XAlk}$ , где  $\text{X} = \text{O}$  или  $\text{NH}$ , способны к молекулярному распознаванию карбоксилатной группы.

Изучение связывания карбоновых кислот в комплексе типа “пинцет” (рис.6Б), было проведено на примере тетразамещенных *n*-трет-бутилкаликс[4]аренов **19-21**, в которых отсутствуют свободные гидроксильные группы, и образование комплекса по типу “докинга” невозможно. В то время как тетраэфир **20** оказался неактивным в качестве переносчика изученных органических кислот, введение тетракетона **19** и тиакаликс[4]арена **21** в жидкую мембрану приводит к увеличению потока щавелевой кислоты в 60 и 154 раз, соответственно, причем наблюдается высокая селективность. Анализ литературных кристаллографических данных соединений показал, что геометрическая комплементарность центров связывания в соединениях **19** и **21** при образовании комплекса “пинцет” является основным фактором, контролирующим способность молекулярного распознавания ими щавелевой кислоты.

Наиболее эффективным и селективным переносчиком щавелевой кислоты среди изученных макроциклов оказался 1,3-дизамещенный каликс[4]арен **18** с пиридиновыми фрагментами. Этот макроцикл переносит самую сильную кислоту – щавелевую – с коэффициентом усиления потока 277, тогда как для следующего субстрата – гликолевой кислоты – коэффициент усиления потока равен только 5. Для более детального исследования причин подобной селективности каликс[4]арена **18** было изучено его взаимодействие с карбоновыми кислотами спектрофотометрическим методом в хлористом метиле. Вычисленная для комплекса каликсарена **18** с щавелевой кислотой константа устойчивости в хлористом метиле составила  $(1.2 \pm 0.15) \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ , с гликолевой кислотой –  $(2.8 \pm 0.4) \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ . Полученное значение константы устойчивости для комплекса каликс[4]арена **18** с щавелевой кислотой находится в интервале величин, характерных для эффективных переносчиков в динамическом процессе транспорта веществ через жидкую мембрану.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Квантово-химическими методами проведено моделирование нового типа рецепторных молекул на дикарбоновые,  $\alpha$ -гидрокси- и  $\alpha$ -аминокислоты на основе 1,3-дизамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилкаликс[4]аренов. Синтезирована и установлена пространственная структура серии 1,3-ди- и тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилкаликс[4]аренов в конформации конус.
2. Определены величины потоков исследуемых органических кислот через жидкие импрегнированные мембраны и показана способность синтезированных макроциклических

рецепторов осуществлять молекулярное распознавание и транспорт высокогидрофильных  $\alpha$ -гидрокси-,  $\alpha$ -амино- и дикарбоновых кислот через липофильные мембраны.

3. Установлены два типа связывания (а именно: ориентации субстрата в комплексе) исследованных кислот 1,3-дизамещенными каликс[4]аренами – “докинг” и “пинцет”. В первом случае связывание гостя осуществляется как свободными гидроксильными группами, так и заместителями на нижнем ободе макроцикла. Во втором – только центрами связывания заместителей, расположенных на нижнем ободе каликс[4]арена.

4. Установлены основные закономерности молекулярного дизайна рецепторов  $\alpha$ -гидрокси-,  $\alpha$ -амино- и дикарбоновых кислот на основе замещенных по нижнему ободу каликс[4]аренов:

- при связывании карбоксильных групп, в отличие от карбоксилатных, свободные гидроксилы каликсарена выступают в качестве не протонодоноров, а протоноакцепторов;
- для 1,3-дизамещенных по нижнему ободу каликс[4]аренов увеличение кислотности свободных фенольных групп за счет введения электроноакцепторных групп в верхний обод макроцикла, а также замена амидных фрагментов в заместителях на эфирные переключает специфичность рецептора с карбоксильной группы на карбоксилатную;
- взаимодействия субстратов только с гидроксильными группами на нижнем ободе 1,3-дизамещенного каликс[4]арена недостаточно для связывания и экстракции карбоновых кислот в мембранную фазу;
- увеличение размера макроцикла тетразамещенного по нижнему ободу *n*-трет-бутилкаликс[4]арена, содержащего сложноэфирные фрагменты, при переходе к его тиа-аналогу, а также использование кетонных фрагментов вместо сложноэфирных усиливает способность синтетического рецептора взаимодействовать с щавелевой кислотой.

5. Найден новый рецептор, способный эффективно и селективно распознавать щавелевую кислоту в ряду структурно подобных соединений – каликс[4]арен с двумя *n*-метоксипиридилными фрагментами.

#### Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Стойков И.И., Гафиуллина Л.И., Ибрагимова Д.Ш., Антипин И.С., Коновалов А.И. Синтетические рецепторы на основе функционализированного по нижнему ободу каликс[4]арена в молекулярном распознавании дикарбоновых,  $\alpha$ -гидрокси- и  $\alpha$ -аминокислот // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2004. № 10. – С. 1125-1133.
2. Stoikov I.I., Vershinina I.S., Gafiullina L.I., Antipin I.S., Konovalov A.I. New host molecules based on thiocalix[4]arene platform for cation recognition // Журнал структурной химии. – 2005. Т.36. – Р. 25.
3. Гафиуллина Л.И., Хрусталева А.А., Стойков И.И., Антипин И.С., Коновалов А.И.



Молекулярное распознавание дикарбоновых кислот новыми рецепторами на основе каликс[4]арена // Тезисы докладов III Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского госуниверситета “Материалы и технологии XXI века”. – Казань, 14-15 февраля 2003 г. – С. 29.

4. Гафиуллина Л.И., Стойков И.И. Молекулярное распознавание дикарбоновых кислот синтетическими рецепторами на основе каликс[4]арена // Тезисы докладов VII Пущинской школы-конференции молодых ученых “Биология – наука XXI века”. – Пущино, 14-18 апреля 2003 г. – С. 321.

5. Гафиуллина Л.И., Стойков И.И., Коновалов А.И. Новые мембранные переносчики дикарбоновых кислот на основе каликс[4]арена // Тезисы докладов XIII Российской студенческой научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.А.Тагер. – Екатеринбург, 22-25 апреля 2003 г. – С. 216.

6. Гафиуллина Л.И. Молекулярный дизайн молекул-хозяев на основе каликс[4]арена // Тезисы докладов XLI Международной научной студенческой конференции “Студент и научно-технический прогресс”. – Новосибирск, 15-18 апреля 2003 г. – С. 29.

7. Gafiullina L.I., Khrustalev A.A., Stoikov I.I., Antipin I.S., Konovalov A.I. Molecular recognition of dicarboxylic and  $\alpha$ -hydroxyacids by lower rim functionalized calix[4]arenes // Тез. докл. Русско-французского симпозиума “Супрамолекулярные системы в химии и биологии” в рамках XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Казань, 21-26 сентября 2003 г. – С. 79.

8. Гафиуллина Л.И., Стойков И.И., Антипин И.С., Коновалов А.И. Дизайн рецептора карбоновых кислот на основе карбонилсодержащих производных каликс[4]арена // Тезисы докладов IV Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского госуниверситета “Материалы и технологии XXI века”. – Казань, 16-17 марта 2004 г. – С. 26.

9. Гафиуллина Л.И., Стойков И.И., Антипин И.С., Коновалов А.И. Молекулярное распознавание щавелевой кислоты синтетическим рецептором в дихлорметане // Тезисы докладов VII Молодежной научной школы-конференции по органической химии. – Екатеринбург, 6-10 июня 2004 г. – С. 227.

10. Гафиуллина Л.И., Стойков И.И., Антипин И.С., Коновалов А.И. Молекулярное распознавание ряда органических кислот хозяевами на основе каликс[4]ареновой платформы // Тезисы докладов IX Международной конференции “Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах”. – Плес, 28 июня – 2 июля 2004 г. – С. 188.

11. Гафиуллина Л.И., Стойков И.И., Антипин И.С., Коновалов А.И. Пинцетообразные структуры на основе каликс[4]арена для распознавания щавелевой кислоты // Тезисы

докладов II Международной молодежной конференции-школы “Синтез и строение супрамолекулярных соединений”. – Туапсе, 26 сентября - 1 октября 2004 г. – С. 41.

12. Stoikov I.I., Gafiullina L.I., Antipin I.S., Konovalov A.I. New macrocyclic receptors for hydroxy-, amino- and dicarboxylic acids: di- and tetrasubstituted on the lower rim calix[4]arenes // Book of abstracts of XXX International symposium on macrocyclic chemistry. – Dresden, Germany, July 17-21, 2005. – P. 107.

13. Stoikov I.I., Gafiullina L.I., Antipin I.S., Konovalov A.I. Solubilization of the insoluble carboxylic acids in dichloromethane by the disubstituted on the lower rim calix[4]arene // Book of abstracts of XXX International symposium on macrocyclic chemistry. – Dresden, Germany, July 17-21, 2005. – P. 108.

14. Stoikov I.I., Gafiullina L.I., Antipin I.S., Konovalov A.I. Membrane transport of dicarboxylic and hydroxycarboxylic acids induced by lower rim substituted calix[4]arenes // Book of abstracts of 8th International conference on calixarenes CALIX 2005. – Prague, CR, July 25-27, 2005. – P. 37.

15. Stoikov I.I., Gafiullina L.I., Antipin I.S., Konovalov A.I. Lower rim substituted calix[4]arenes as membrane carriers for dicarboxylic and hydroxycarboxylic acids // Book of abstracts of 10th International seminar on inclusion compounds (ISIC-10). – Kazan, September 18-22, 2005. – P. 40.

Соискатель